

## 基于数据挖掘的清热解毒方治疗银屑病用药规律及其作用机制研究

姜昊<sup>1</sup>, 马文珂<sup>3</sup>, 时沙沙<sup>1</sup>, 王振国<sup>4</sup>, 宋咏梅<sup>4</sup>, 满帅<sup>2\*</sup>, 何珊<sup>1\*</sup>

1. 山东中医药大学 药学院, 山东 济南 250355
2. 山东中医药大学 实验中心, 山东 济南 250355
3. 山东中医药大学 中医药创新研究院, 山东 济南 250355
4. 山东中医药大学 中医文献与文化研究院, 山东 济南 250355

**摘要:** **目的** 探讨银屑病使用清热解毒类方剂治疗的用药规律, 预测清热解毒类方治疗银屑病的常用药物组合, 针对最常用药物组合, 分析其单用及合用的擅治证型和临床常用剂量, 并探讨其分用与合用治疗银屑病的潜在作用机制, 为临床用药提供依据。 **方法** 检索中国学术期刊全文数据库 (CNKI)、万方数据库 (Wanfang Data)、维普生物医学数据库 (VIP) 和 PubMed 数据库中使用清热解毒类方治疗银屑病的相关文献, 并对文献处方中所用的中药进行频数、聚类及关联分析, 基于关联规则, 选择具有较高置信度和较高支持度的药物组合, 检索筛选其活性成分和靶点, 并进行基因本体 (GO) 功能富集和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析。 **结果** 经过检索, 根据纳入和排除标准, 共纳入文献 162 篇, 包含处方 129 首, 涉及中药 159 味, 累计使用频次 1 448 次, 生地黄、土茯苓、赤芍、牡丹皮、甘草等高频药物 21 味, 其中以清热药、苦寒药居多, 大多归入肝经; 关联分析得到支持度最高、关联性较强的药物组合为“生地黄-赤芍”; 聚类分析得到 3 个聚类。网络药理学得到生地黄的潜在活性成分 17 个, 与银屑病相关靶点 79 个, 赤芍的潜在活性成分 15 个, 与银屑病相关的靶点 91 个, “生地黄-赤芍”与银屑病相关的靶点 114 个, “生地黄-赤芍”所富集的信号通路包含了两者共有的多条经典信号通路, 主要涉及癌症相关通路、脂质与动脉粥样硬化通路、磷脂酰肌醇-3-羟激酶 (PI3K) /蛋白激酶 B (Akt) 信号通路、缺氧诱导因子 (HIF) -1 信号通路、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路、Th17 细胞分化通路等。 **结论** 清热解毒类方治疗银屑病中的核心药物组合为生地黄-赤芍, 单用可能通过不同的信号通路来治疗单一证型银屑病, 组合使用则可能通过多个成分干预多个靶点、进而调控多条银屑病相关的信号通路来对不同证型或多证型的银屑病发挥治疗作用。

**关键词:** 银屑病; 清热解毒; 数据挖掘; 网络药理学; 配伍规律; 生地黄; 赤芍

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2024) 04-0850-12

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.04.019

## Study on medication pattern and its mechanism of action of heat-clearing and detoxification formula for psoriasis based on data mining

JIANG Hao<sup>1</sup>, MA Wenke<sup>3</sup>, SHI Shasha<sup>1</sup>, WANG Zhenguo<sup>4</sup>, SONG Yongmei<sup>4</sup>, MAN Shuai<sup>2</sup>, HE Shan<sup>1</sup>

1. School of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China
2. Experimental Center, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China
3. Traditional Chinese Medicine Innovation Research Institute, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China
4. Institute of Chinese Medical Literature and Culture, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

**Abstract: Objective** To explore the rules of medication for psoriasis using heat-clearing and detoxifying prescriptions, and predicted the commonly used drug combinations for the treatment of psoriasis. For the most commonly used drug combinations, the syndrome types and clinical dosages commonly used in the treatment of psoriasis alone and in combination were analyzed, in order

收稿日期: 2023-11-17

基金项目: 王新陆全国名中医传承工作室项目 (鲁财社指[2018]52号); 国家重点研发计划项目 (SQ2017YFC170600); 山东中医药大学中医药经典理论教育部重点实验室项目; 山东省自然科学基金资助项目 (ZR2022QH185)

第一作者: 姜昊 (1999-), 男, 硕士研究生, 研究方向为中药防治代谢性疾病。E-mail: 18264308803@163.com

\*共同通信作者: 满帅, 博士, 讲师, 主要从事中药防治银屑病的药效物质基础及作用机制研究。E-mail: 13615422589@163.com

何珊, 博士, 副教授, 主要从事中药药理及创新药物方面的研究。E-mail: heshan0627@163.com

to provide a basis for clinical use. **Methods** The relevant documents of the use of heat-clearing and detoxifying prescriptions in CNKI, VIP, Wanfang data and PubMed databases were retrieved, and frequency, clustering and associated analysis of the Chinese medicine used in the document prescription were analyzed. Based on related rules, core drugs with higher confidence and high support were chosen, and core drugs-active ingredients-intersection target network diagram were established, and a series of analysis, including the enrichment of genetic entity functions and Kyoto Analysis of genes and genome encyclopedia were conducted. **Results** After screening, 162 articles were included, including 129 prescriptions, involving 159 Chinese medicine flavors, and a total frequency of 1 448 times. High-frequency Chinese materia medica such as *Rehmanniae Radix*, *Smilacis Glabrae Rhizoma*, *Paeoniae Radix Rubra*, *Moutan Cortex*, *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma* were 21 flavors, among which heat-clearing drugs and bitter-cold drugs were in the majority, mostly classified into the liver meridian. The associated analysis has been paired with the most supportive and confident drugs to be "*Rehmanniae Radix-Paeoniae Radix Rubra*". Classification analysis obtained three clustering class. Network pharmacology yielded 17 potential active components of *Rehmanniae Radix* with 79 anti-psoriasis targets, 15 potential active components of *Paeoniae Radix Rubra* with 91 anti-psoriasis targets, and 114 "*Rehmanniae Radix -Paeoniae Radix Rubra*" anti-psoriasis targets. Interestingly, among the potential active ingredients of the drugs, *Rehmanniae Radix* and *Paeoniae Radix Rubra* had only one common component, but the signaling pathways enriched by "*Rehmanniae Radix-Paeoniae Radix Rubra*" including multiple classical signaling pathways, mainly involving in cancer-related pathways, lipids and atherosclerotic pathways, phospholipiditol-3-hydroxykinase-protein kinase B signaling pathway, hypoxia-induciblefactor-1 signaling pathway, mitogen activated protein kinases signal pathway, TH17 cell differentiation pathway. **Conclusion** The core drug combination in the treatment of psoriasis by clearing heat and removing toxins is *Rehmanniae Radix* and *Paeoniae Radix Rubra*. *Rehmanniae Radix* or *Paeoniae Radix Rubra* alone treated single syndrome psoriasis through multiple signaling pathways. two combined played a therapeutic role in the treatment of different or multiple syndromes psoriasis by interfering with multiple targets through multiple components, and then modulate multiple psoriasis-related signaling pathways.

**Key words:** psoriasis; heat-clearing and detoxification; data mining; network pharmacology; compatibility rules; *Rehmanniae Radix*; *Paeoniae Radix Rubra*

银屑病也称为牛皮癣,是一种常见的慢性自身免疫性皮肤病。它的主要特征是皮肤表面出现红色、厚化、鳞状样斑块,并常伴有瘙痒、脱屑和疼痛<sup>[1]</sup>,然而其发病机制尚不完全清楚。目前普遍认为,银屑病的发病与免疫系统的异常活化有关,免疫细胞(如T细胞和炎性细胞)在皮肤中被过度激活,导致炎症反应增强,这些细胞释放出多种促炎因子,如肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、 $\gamma$ 干扰素(IFN- $\gamma$ )等,进一步导致皮肤细胞快速增殖和表皮过度增厚<sup>[2]</sup>。此外,银屑病的发病机制还涉及遗传因素和环境因素的相互作用<sup>[3]</sup>。目前西医治疗方法主要是外用药物,比如皮质类固醇激素、维A酸类等,但是这些药物有一定的副作用,会导致患者皮肤上出现红斑、瘙痒等不适症状<sup>[4]</sup>。银屑病是一种慢性病,需长期用药,化学药副作用大,且费用较高,限制其临床应用。中药具有多成分、多靶点、多通路,并且低毒性的治疗优势,被作为一种补充剂来改善患者免疫力<sup>[5]</sup>。我国早在几千年前就已经开始使用中药来治疗银屑病,越来越多的现代研究表明,中药治疗银屑病是有效的、安全的,并且可以有效预防复发<sup>[6]</sup>。中医认为银屑病主要病机为营血亏虚,化燥生风,导致肌肤失养<sup>[7]</sup>,又根据银屑病发病内因不同

将其分为血热、血瘀、血虚型<sup>[8]</sup>,"从血论治"是银屑病的主要治法,根据银屑病的不同证型,又以清热凉血、活血化瘀、养血润燥、凉血解毒等不同方法来治疗<sup>[9]</sup>。然而,在治疗银屑病的众多方剂类型中,清热解毒类方作为常用方剂类型,其核心药物种类、剂量、作用机制尚未有文献明确指出。因此,本研究通过数据挖掘<sup>[10]</sup>,查阅了近10年来与清热解毒类方治疗银屑病的相关文献,收集其中处方,探讨用药规律,得出核心药物,并通过网络药理学筛选其有效成分及相关靶点,分析成分与疾病共同靶点的相互作用,探讨其信号通路及作用机制,为临床科学合理用药提供理论依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据来源

通过检索中国学术期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库(Wanfang Data)、维普生物医学数据库(VIP)和PubMed数据库,收集使用清热解毒类方治疗银屑病的相关文献报道<sup>[11]</sup>,CNKI检索式:SU=('银屑病'+ '牛皮癣')\*( '清热'+ '解毒');VIP检索式:U=(银屑病 OR 牛皮癣) AND U=(清热 OR 解毒);Wanfang Data检索式:主题:("银屑病" or "牛皮癣") and ("清热" or "解毒");PubMed检索

式:((((Qingre)OR (clearing heat)) OR (Jiedu)) OR (removing toxic)) OR (Detoxification)) AND (Psoriasis),选取从2013年1月1日—2023年6月30日的文献,并根据文献的种类,分别从学术期刊和学位论文2类进行筛选。

## 1.2 处方筛选

**1.2.1 纳入标准** 在临床观察试验、临床随机对照试验以及中西医结合治疗试验中,将有明确组成和剂量的清热解毒类中药内服复方(汤剂、颗粒剂、胶囊、丸剂等)用于治疗银屑病或牛皮癣的相关文献纳入。

**1.2.2 排除标准** 综述类、Meta分析类、细胞及动物实验类等文献;非治疗银屑病的文献;治疗银屑病伴有其他合并症的文献;重复发表的文献只纳入1次;不同文献中复方组成相同的,只选取其中1首。

## 1.3 数据处理

**1.3.1 数据规范化** 以《中国药典》2020年版<sup>[12]</sup>和《中华本草》<sup>[13]</sup>为标准,对所收集处方中的中药名称进行统一规范化处理,例如将生地、地黄统称为生地,丹皮改为牡丹皮,山萸肉规范为山茱萸等;统一对于经过不同方法炮制后功效、性味和归经无明显影响的药材的名称,如水牛角片、水牛角粉统称为水牛角,生黄柏、炒黄柏统一为黄柏,黄芪片、生黄芪统一为黄芪。中药名称规范完成后,统计各味中药的功效及性味归经,对于具有多重性味归经的中药全部记录在内,将结果导入Excel表格中,以待后续处理。

**1.3.2 数据分析** 在数据统计完成的Excel表格中插入“数据透视表”,进行频数统计;运用IBM SPSS Modeler 18.0对高频药物进行关联规则分析,通过对2种或多种药物的相关性进行分析,得出2种或多种药物的关联性,在建模中选用Apriori算法来挖掘药物间的内在规律,得出不同的2种或3种中药之间的支持度、置信度和提升度等信息,并绘制网络关系图;将数据导入IBM SPSS Statistics 26.0进行聚类分析,并绘制聚类树状图。

## 1.4 网络药理学分析

**1.4.1 药物成分及相关靶点获取** 通过中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP, <http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>)对规律分析中得到的核心药物组合中组成中药的化学成分分别进行检索,将口服生物利用度(OB)≥30%和类药性(DL)≥0.18的化学成分作为潜在活性成分,并通过检索相关文献对其潜在活性成分进行补充,通过Swisstargetprediction

数据库(<http://swisstargetprediction.ch/>)获取潜在活性成分的相关靶点信息。

**1.4.2 银屑病靶点及抗银屑病靶点获取** 以“psoriasis”为关键词在GeneCards数据库(<https://www.genecards.org>)与OMIM数据库(<https://www.omim.org>)筛选并获取银屑病相关靶点。通过微信([www.bioinformatics.com.cn](http://www.bioinformatics.com.cn))可视化平台将药物成分靶点与银屑病靶点取交集,获取抗银屑病靶点。

**1.4.3 抗银屑病靶点蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络构建** 将交集基因导入至STRING11.5数据库(<https://string-db.org/>),生物类别设置成“Homo sapiens”,最小互作阈值设置成“medium confidence”( >0.7),获取并下载PPI网络数据的TSV文件,利用CytoScape3.9.1对抗银屑病靶点的核心蛋白网络进行可视化处理。

**1.4.4 基因本体(GO)注释及京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析** 将抗银屑病靶点导入到David数据库(<https://david.ncifcrf.gov/>),设定物种为“Homo sapiens”,对其进行生物功能和信号通路富集分析,根据FDR值由小到大排名筛选排名靠前的GO富集信息和信号通路富集信息,并将结果信息导入Sangerbox 3.0 (<http://www.sangerbox.com/>)平台进行可视化处理。

## 2 结果

### 2.1 文献统计情况

从CNKI、万方、VIP、PubMed中共检索文献1 995篇,根据纳入标准和排除标准筛选后最终纳入162篇清热解毒类方治疗银屑病的相关文献,包含中药处方129首。

### 2.2 药物使用频数分析

129首中药处方中包含159味中药,药物累计使用总频次1 448次,其中高频药物(累计使用频次≥20次)21味,累计使用频次915次,占比63.2%,见表1。生地、土茯苓、赤芍、牡丹皮、甘草为使用频次前5的药物。

### 2.3 中药功效分析

按照药物功效不同将159味中药分成了18类,频次共计1 448次,其中使用最多的是清热药(823次,占比56.83%),其次是活血化瘀药(159次,占比10.98%),具体排名见图1。

### 2.4 性味归经分析

根据药物的性味归经不同将其分类,对拥有不同性味归经的单一中药分别进行统计,其中药性为

表1 21味高频中药频数和剂量统计  
Table 1 Frequency statistics and dose of 21 high frequency Chinese materia medica

序号	名称	频次	频率/%	剂量区间/ g	常用剂 量/g
1	生地黄	96	74.42	9~90	15
2	土茯苓	74	57.36	10~30	30
3	赤芍	69	53.49	9~20	15
4	牡丹皮	67	51.94	9~30	10
5	甘草	58	44.96	5~30	6
6	白花蛇舌草	54	41.86	15~30	30
7	紫草	53	41.09	5~30	15
8	金银花	49	37.98	3~30	15
9	白鲜皮	48	37.21	10~30	15
10	丹参	42	32.56	10~30	15
11	槐花	40	31.01	6~30	15
12	鸡血藤	32	24.81	10~30	30
13	连翘	31	24.03	9~30	15
14	水牛角	31	24.03	15~40	30
15	当归	28	21.71	9~20	15
16	黄芩	28	21.71	6~30	15
17	板蓝根	26	20.16	10~30	15
18	白茅根	25	19.38	10~30	20
19	苦参	23	17.83	4~20	10
20	大青叶	21	16.28	10~30	15
21	玄参	20	15.50	9~20	15

微温、微寒者统一为温、寒。药性总频次159次，其中使用最多的为寒性药(80次，占比50.3%)，其次是药性平者(37次，占比23.3%)；药味总频次245次，苦味(87次，占比35.5%)居首，甘味(64次，占比26.1%)次之；归经总频次385次，以归肝经者(87次，占比22.6%)居多，其次是归肺经(59次，占比15.3%)，具体见图2。

### 2.5 高频药物的聚类分析

利用 IBM SPSS Statistics 26.0, 采用组间联接、运用皮尔逊相关性算法, 以最大、最小聚类数分别为10、5进行聚类分析, 得出聚类树状图, 见图3, 以组间距离23为界, 共分为3类, 第1类: 生地黄、牡丹皮、赤芍、水牛角、黄芩、板蓝根、大青叶、紫草、槐花、白茅根、土茯苓、白鲜皮; 第2类: 当归、苦参、金银花、连翘、玄参、甘草; 第3类: 丹参、鸡血藤、白花蛇舌草。

### 2.6 高频药物的关联规则分析

利用 IBM SPSS Modeler 18.0 对 21 味高频药物进行关联规则分析, 采用 Apriori 算法, 设置最低支持度 50%、最低置信度 50%, 最大前项数 2, 共得到核心关联规则 14 条, 见表 2; 21 味中药关联网络见图 4, 绝大多数关联规则的提升度均高于 1, 显示其具有较强正相关性, 且都具有统计学意义, 其中“生地黄-赤芍”这一药物组合的支持度最高, 置信度较高, 提升度较高, 说

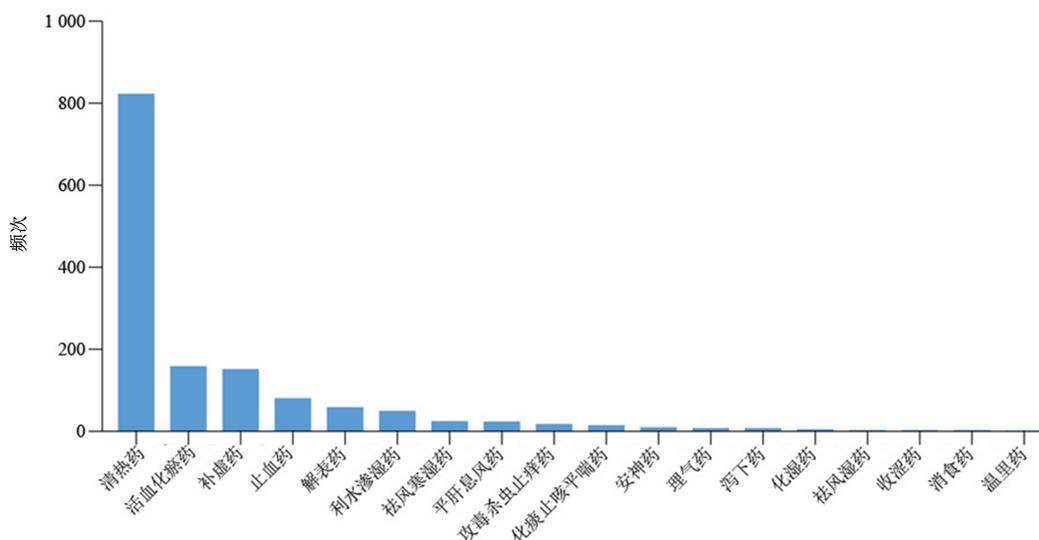


图1 159味中药功效分布  
Fig. 1 Distribution of efficacy of 159 Chinese materia medica

明“生地黄-赤芍”在治疗银屑病的清热解毒类方中较为重要, 因此将“生地黄-赤芍”定为核心药物组合。

### 2.7 网络药理学分析

根据上述数据挖掘所示, “生地黄-赤芍”药物组合的支持度最高, 置信度最高, 提升度较高, 关联性

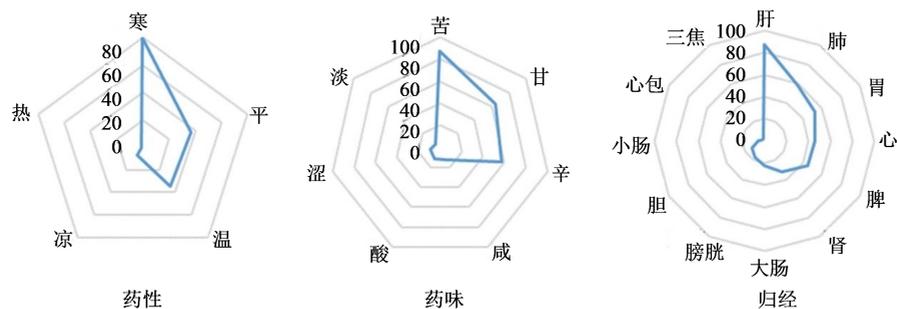


图2 159味中药性味归经统计

Fig. 2 Statistics of properties, flavours and meridian of 159 Chinese materia medica

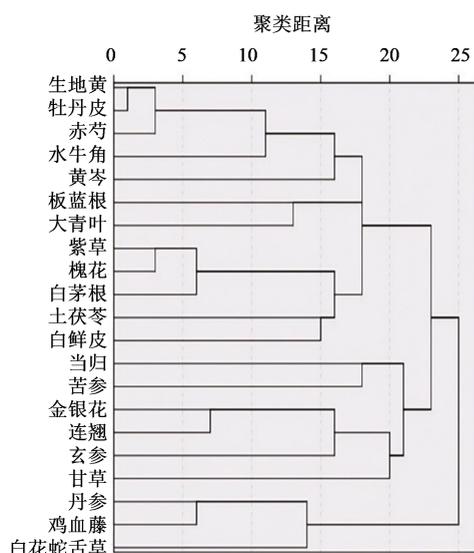


图3 21味高频中药聚类树状图

Fig. 3 Cluster analysis plot of 21 high frequency Chinese materia medica

表2 高频中药关联规则分析

Table 2 Binomial association rules analysis of high frequency Chinese materia medica

后项	前项	支持度/%	置信度/%	提升度
赤芍	生地黄	71.32	68.48	1.28
牡丹皮	生地黄	71.32	67.39	1.30
土茯苓	生地黄	71.32	61.96	1.08
牡丹皮	土茯苓	57.36	51.35	0.99
赤芍	土茯苓	57.36	58.11	1.09
生地黄	土茯苓	57.36	77.03	1.08
紫草	赤芍	53.49	53.62	1.33
牡丹皮	赤芍	53.49	71.01	1.37
土茯苓	赤芍	53.49	62.32	1.09
生地黄	赤芍	53.49	91.30	1.28
甘草	牡丹皮	51.94	53.73	1.20
赤芍	牡丹皮	51.94	73.13	1.37
土茯苓	牡丹皮	51.94	56.72	0.99
生地黄	牡丹皮	51.94	92.54	1.30

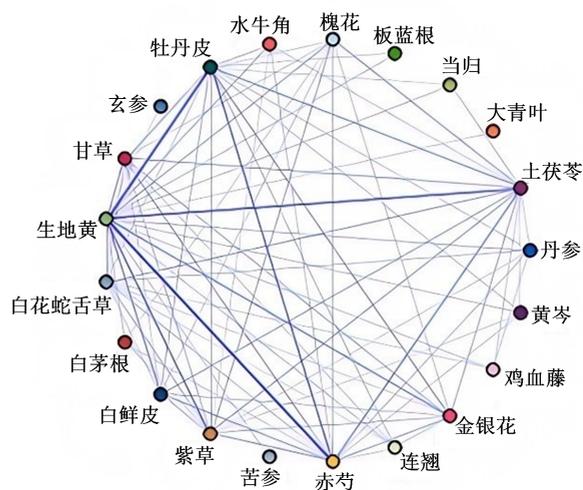


图4 21味高频中药关联强度网络

Fig. 4 Association strength network of 21 high frequency Chinese materia medica

较强,并且生地黄、赤芍在清热解毒类方治疗银屑病中使用频率较高,故生地黄、赤芍作为清热解毒类方中核心药物组合治疗银屑病的可能性最大,通过网络药理学技术,分别对核心药物生地黄、赤芍以及两者组合治疗银屑病的作用机制进行探讨。

**2.7.1 生地黄、赤芍活性成分与靶点筛选及抗银屑病靶点获取** 从TCMSP数据库中共检索到赤芍化学成分119种,以 $OB \geq 30\%$ ,  $DL \geq 0.18$ 为条件,剔除无靶点成分,经筛选,共得到赤芍潜在活性成分17种;通过文献检索<sup>[14-15]</sup>,并经过《中国药典》补充,共获得生地黄活性成分15个,见表3;通过Swiss Target Prediction数据库预测药物潜在活性成分的相关靶点,选取可能性值 $>0$ 的靶点,剔除重复靶点后共获得生地黄268个,赤芍302个,“生地黄-赤芍”397个;从GeneCards数据库与OMIM数据库查找疾病靶点,获得相关性分值(relevance score)大于2倍中位数的疾病靶点1425个。使用微生物平台获得

表 3 核心中药活性成分  
Table 3 Information of active ingredients in core Chinese materia medica

MOL ID	化合物	来源
MOL000449	豆甾醇(stigmasterol)	生地黄、赤芍
MOL002819	梓醇(catalpol)	生地黄
MOL000732	水苏糖(stachyose)	生地黄
MOL003333	毛蕊花糖苷(acteoside)	生地黄
MOL003732	地黄素 D(rehmaglutin D)	生地黄
MOL003721	地黄素 B(rehmaglutin B)	生地黄
MOL003731	地黄素 A(rehmaglutin A)	生地黄
MOL006212	阿魏酸甲酯(ferulic acid methyl ester)	生地黄
MOL000359	$\beta$ -谷甾醇( $\beta$ -sitosterol)	生地黄
MOL012254	菜油甾醇(campesterol)	生地黄
MOL000519	松柏苷(coniferin)	生地黄
	地黄苷 D(rhmannioside D)	生地黄
MOL003690	益母草苷(ajugol)	生地黄
MOL000008	芹菜素(apigenin)	生地黄
MOL000006	木犀草素(luteolin)	生地黄
MOL001002	鞣花酸(ellagic acid)	赤芍
MOL001918	芍药苷元酮(paeoniflorgenone)	赤芍
MOL001921	芍药新苷(lactiflorin)	赤芍
MOL001924	芍药苷(paeoniflorin)	赤芍
MOL001925	芍药苷元(paeoniflorin_qt)	赤芍
MOL002714	黄芩素(baicalein)	赤芍
MOL002776	黄芩苷(baicalin)	赤芍
MOL000358	$\beta$ -谷甾醇(beta-sitosterol)	赤芍
MOL000359	谷甾醇(sitosterol)	赤芍
MOL004355	$\alpha$ -菠菜甾醇(spinasterol)	赤芍
MOL006999	豆甾-7-烯-3-醇(stigmast-7-en-3-ol)	赤芍
MOL007003	苯甲酰芍药苷(benzoyl paeoniflorin)	赤芍
MOL007004	芍药内酯苷(albiflorin)	赤芍
MOL007016	芍药苷元酮(paeoniflorigenone)	赤芍
MOL002883	油酸乙酯[ethyl oleate (NF)]	赤芍
MOL005043	菜油甾醇(campest-5-en-3beta-ol)	赤芍

生地黄抗银屑病靶点 79 个(图 5), 赤芍抗银屑病靶点 91 个(图 6), “生地黄-赤芍”抗银屑病靶点 114 个(图 7)。

**2.7.2 抗银屑病靶点 PPI 网络** 将生地黄、赤芍、“生地黄-赤芍”抗银屑病靶点导入 String 网站, 获得 PPI 数据信息, 生地黄 79 个抗银屑病靶点 PPI 网络种共有 79 个节点, 213 条边, 平均节点度 5.39, 平均局部聚类系数 0.606,  $P < 1.0 \times 10^{-16}$ ; 赤芍 91 个抗银屑病靶点 PPI 网络共有 91 个节点, 268 条边, 平均节点度 5.89, 平均局部聚类系数 0.49,  $P < 1.0 \times 10^{-16}$ ; “生地黄-赤芍”114 个抗银屑病靶点 PPI 网络共

有 114 个节点, 417 条边, 平均节点度 7.32, 平均局部聚类系数 0.566,  $P < 1.0 \times 10^{-16}$ 。邻接节点个数越多, 成为关键靶点的概率越大。将 String 网站输出结果导入 Cytoscape 3.9.1 软件, 采用 CytoNCA 计算网络节点的度(dgree)值, 根据度值大小排序, 见图 8~10。

**2.7.3 GO 分析和 KEGG 富集分析** 通过 David 数据库对抗银屑病靶点蛋白进行 GO 功能注释分析及 KEGG 信号通路富集分析, 包括细胞组成(CC)、分子功能(MF)和生物过程(BP)3 部分, 选取 FDR 值最小的前 5 个进行作图呈现, 选取前 20 个 KEGG 通

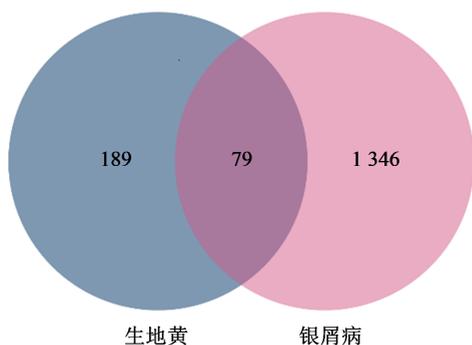


图 5 生地黄-银屑病靶点韦恩图

Fig. 5 Venn diagram of *Rehmanniae Radix*-psoriasis targets

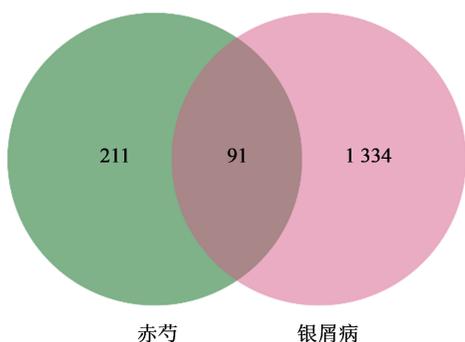


图 6 赤芍-银屑病靶点韦恩图

Fig. 6 Venn diagram of *Paeoniae Radix Rubra*-psoriasis targets

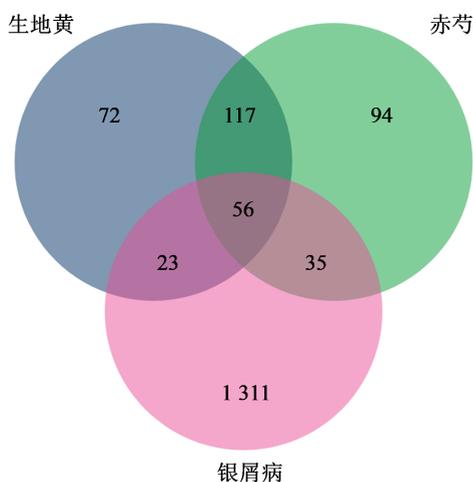


图 7 “生地黄-赤芍”-银屑病靶点韦恩图

Fig. 7 Venn diagram of “*Rehmanniae Radix*-*Paeoniae Radix Rubra*”-psoriasis targets

路富集分析结果,利用 Sangerbox 3.0 平台进行可视化,见图 11~13。

### 3 讨论

银屑病又被中医称之为“干癣”“白疔”,中国医家早在隋代就对银屑病的病因病机有了一定的认识,从强调风寒等外在原因,发展到重视内在气血

脏腑的病理改变,以及六淫在肌肤上的外感所致,紧扣“血”和“风”这两大要素。根据中医“血分辨证”,赵炳南教授<sup>[16]</sup>认为血热是促使银屑病发生的内在因素,强调“血分有热”是发病的主因,且“血热”的病机贯穿于银屑病病程的始终;而禩国维教授<sup>[17]</sup>认为本病发病多由内外合邪所致血燥为本,瘀毒为标,血瘀贯穿疾病的始终。本研究经过药物频次统计分析后发现,治疗银屑病使用清热解毒类处方的常用药物有生地黄、土茯苓、赤芍、牡丹皮、甘草、白花蛇舌草、紫草、金银花、白鲜皮等。高频药物中药性以寒、温、平为主,药味以苦、甘、辛为主,归经以肝经、肺经、胃经为主。中医理论认为,苦入心,有清热泻火、清热燥湿的功效;甘入脾,有补益、和中、缓急的功效;辛入肺,有发散、行气、活血、开窍、化湿的功效;肝主疏泄、肺主气、胃主通降,配合四气五味,可清热解毒燥湿,补泻兼施。根据聚类分析结果得出 3 个药物分类,第 1 类主要为清热药,如生地黄、牡丹皮、赤芍、水牛角、黄芩、板蓝根、大青叶、紫草、槐花、白茅根、土茯苓、白鲜皮;第 2 类主要为清热补虚药,如当归、苦参、金银花、连翘、玄参、甘草;第 3 类主要为活血化瘀清热药,如丹参、鸡血藤、白花蛇舌草。关联规则分析结果显示,支持度、置信度前 6 位的药物组合为生地黄-赤芍、生地黄-牡丹皮、生地黄-土茯苓、土茯苓-牡丹皮、土茯苓-赤芍、土茯苓-生地黄,主要为清热药,生地黄、赤芍、牡丹皮能够清热凉血,赤芍还可以散瘀止痛,牡丹皮可以活血化瘀,土茯苓可以解毒、除湿。其中“生地黄-赤芍”为关联规则中支持的最高,置信度最高,关联性较强的药物组合。

生地黄味甘,性寒,归心、肝、肾经,具有清热凉血,养阴生津、润燥止痒的功效,可用于治疗热病伤阴、舌绛烦渴、温毒发斑、咽喉肿痛等病症,并且生地黄中含有多种黄酮类化合物,具有很好的清热解毒作用,常用于银屑病血热证的治疗,并且对于银屑病导致的瘙痒症状也有一定缓解作用,杨素清教授<sup>[18]</sup>在临床上治疗进行期银屑病时,常采用生地黄、牡丹皮、赤芍药、紫草 4 味凉血药合用,以清热凉血解毒之法,既能祛邪外出,又能扶助正气,使气血调畅,疾病自愈。赤芍味苦,性微寒,入肝经血分,善泻肝降火,清血分实热而凉血止血,又能散瘀血留滞而通脉止痛,故常运用于治疗银屑病血瘀证,常与配伍当归、川芎、桃仁、红花等活血化瘀的药,不仅可增强活血祛瘀能力,还能凉血以清瘀热<sup>[19]</sup>。桃红四物汤、血府逐瘀汤等经典名方中,常以赤芍

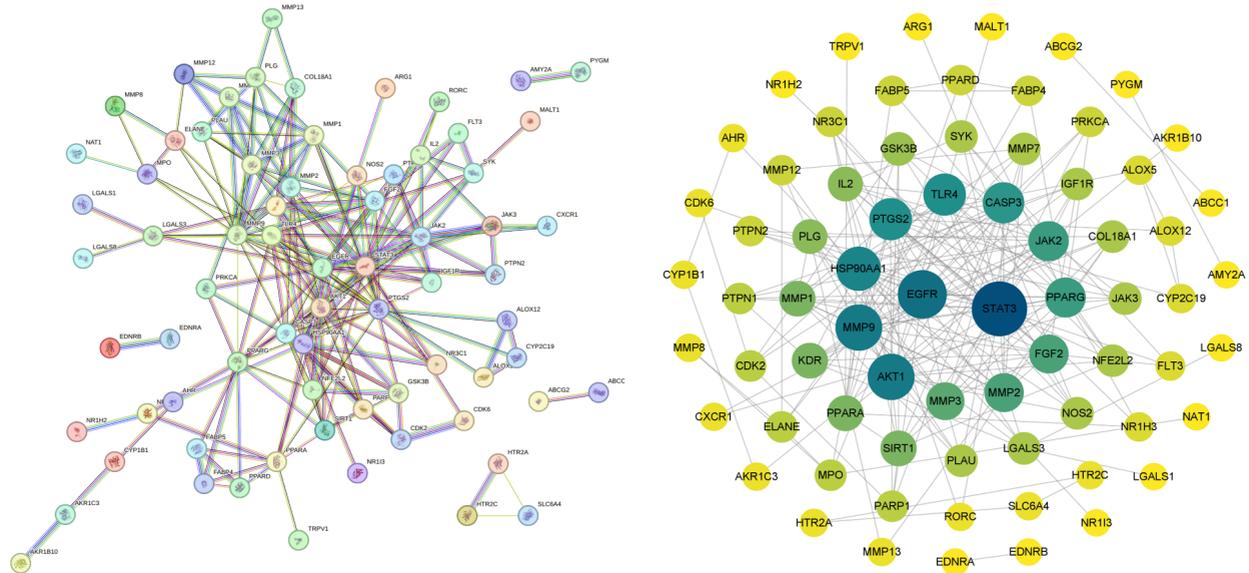


图8 生地黄-银屑病靶点PPI网络

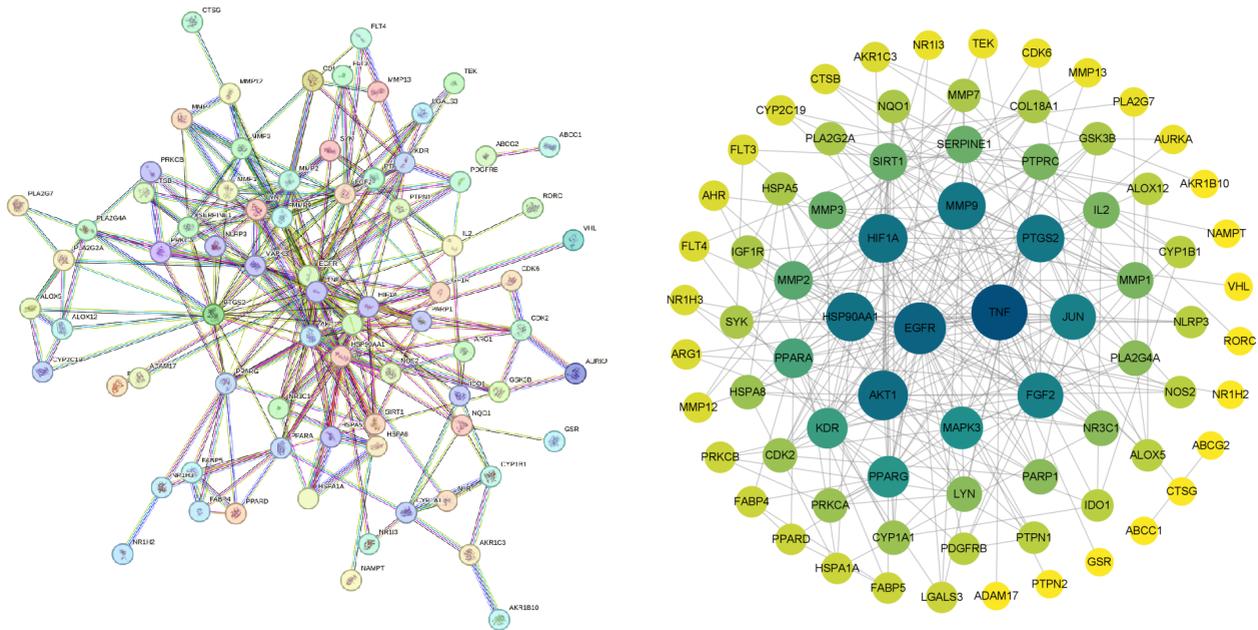
Fig. 8 PPI network of *Rehmanniae Radix*-psoriasis targets

图9 赤芍-银屑病靶点PPI网络

Fig. 9 PPI network of *Paoniae Radix Rubra*-psoriasis targets

为主药发挥祛瘀的作用。生地黄和赤芍都能入肝，清热凉血止血，活血化瘀；生地黄清热凉血力强，还能养阴生津，故既能清血分实热，又能清虚热，赤芍能清血分实热，以活血散瘀见长。二药配伍，优势互补，清热凉血、活血化瘀之力明显加强。且活血凉血之中能养阴生津顾护营阴，使活血而不耗血动血；清热凉血同时又可兼顾热伤阴津之病机，使邪热清而瘀无所成，瘀血去而热无所附；又止血而不留瘀，共奏凉血止血，养阴散瘀之功。常用治温热

病热入营血，发热舌绛，身发斑疹，吐衄尿血，妇人血热崩漏者，可配伍水牛角、牡丹皮加强凉血活血之力，如《备急千金要方》犀角地黄汤。靳艳玲<sup>[20]</sup>也在临床上使用以生地黄和赤芍配伍的清热凉血方联合卡泊三醇软膏与卤米松乳膏治疗银屑病，可有效降低患者炎症因子水平，改善皮肤瘙痒等临床症状，提高临床治疗效果。因此，生地黄与赤芍分用可扬己之长，针对性治疗不同证型银屑病，合用则优势互补，即可扬清热之效，又可补散瘀之力，还可

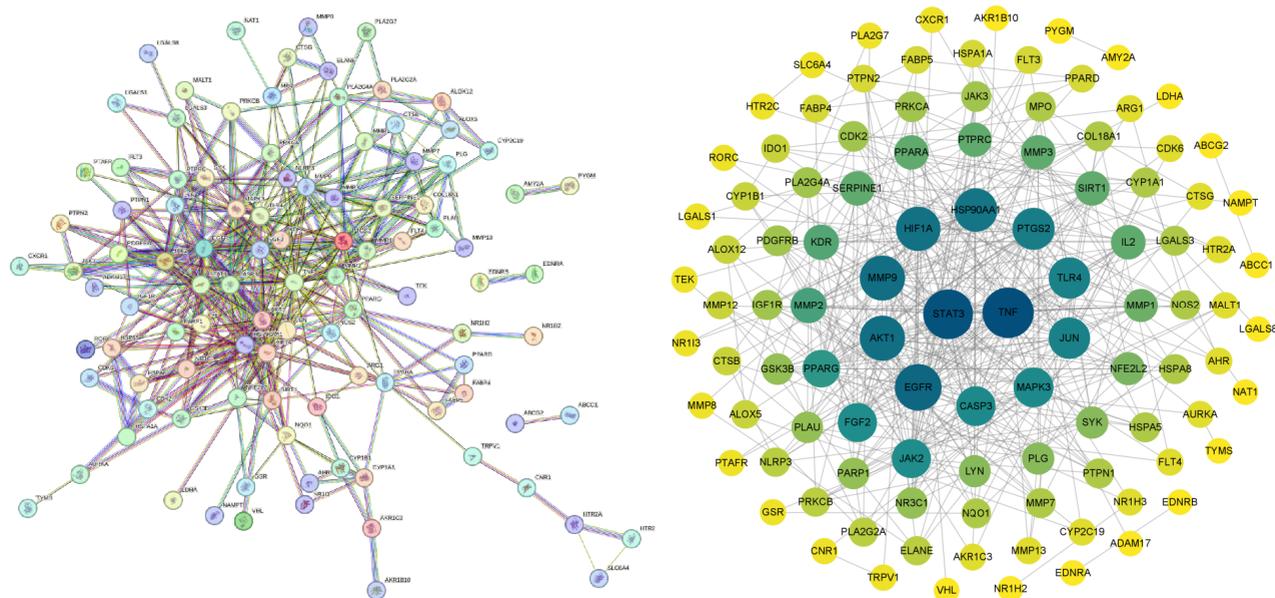


图 10 “生地黄-赤芍”-银屑病靶点 PPI 网络

Fig. 10 PPI network of “*Rehmanniae Radix-Paeoniae Radix Rubra*”-psoriasis targets

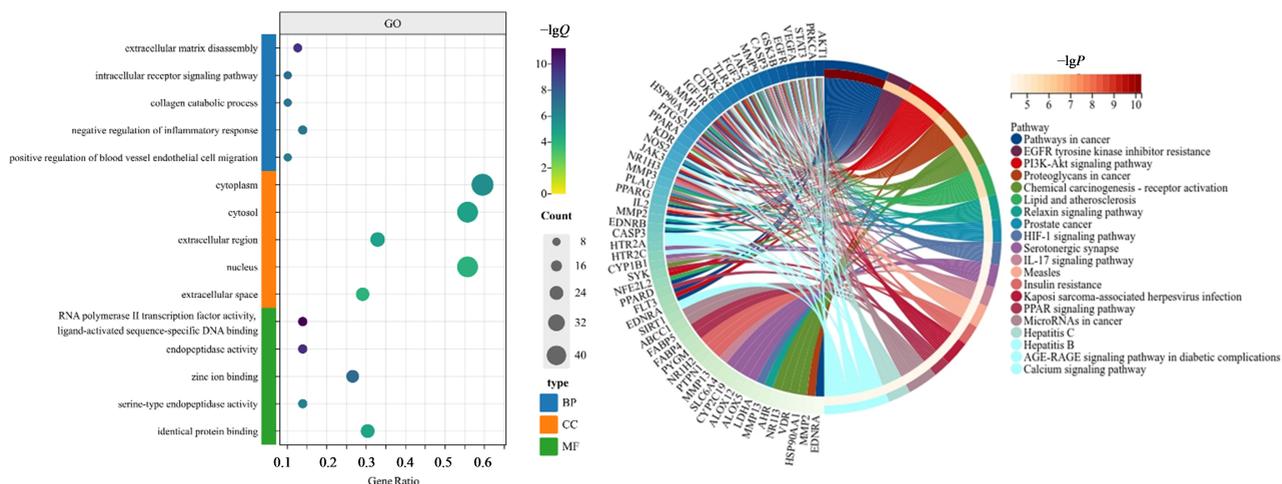


图 11 生地黄抗银屑病靶点 GO 分析、KEGG 分析

Fig. 11 GO analysis, KEGG analysis of anti-psoriasis targets of *Rehmanniae Radix*

兼具解毒生津之功,可用于多证型患者的治疗。

网络药理学结果可以看出,生地黄与赤芍联合应用,其多个活性成分能够通过多条通路作用于多个银屑病相关靶点。肿瘤坏死因子(TNF)、信号转导和转录激活因子 3(STAT3)、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1(AKT1)、表皮生长因子受体(EGFR)、缺氧诱导因子 1α(HIF-1α)等是“生地黄-赤芍”治疗银屑病的关键靶点。“生地黄-赤芍”抗银屑病靶点 GO 功能富集分析显示,BP 主要涉及细胞外基质分解、凋亡过程的负调控、ERK1 和 ERK2 级联正向调节、血管内皮细胞迁移的正向调节、内皮细胞增殖的正向调控等;CC 主要涉及细胞质、胞液、细胞外区域、膜筏、细胞外间隙等;MF 主要涉及内肽酶活性、RNA

聚合酶 II 转录因子活性,配体激活的序列特异性 DNA 结合、酶结合、蛋白质丝氨酸/苏氨酸/酪氨酸激酶活性、丝氨酸型内肽酶活性等。KEGG 通路富集分析显示,信号通路主要涉及癌症相关通路、脂质与动脉粥样硬化通路、磷脂酰肌醇-3-羟激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)信号通路、HIF-1 信号通路、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路、Th17 细胞分化通路等。现代药理学研究表明,银屑病的病理特征主要为角质形成细胞过度增殖引起的表皮增生,常常有环境、遗传和免疫等多种因素共同参与,尤其是固有免疫和适应性免疫在发病中起到重要作用,多种免疫细胞和细胞因子与银屑病的病理生理机制密切相关<sup>[21]</sup>。清热药在治疗炎性皮肤

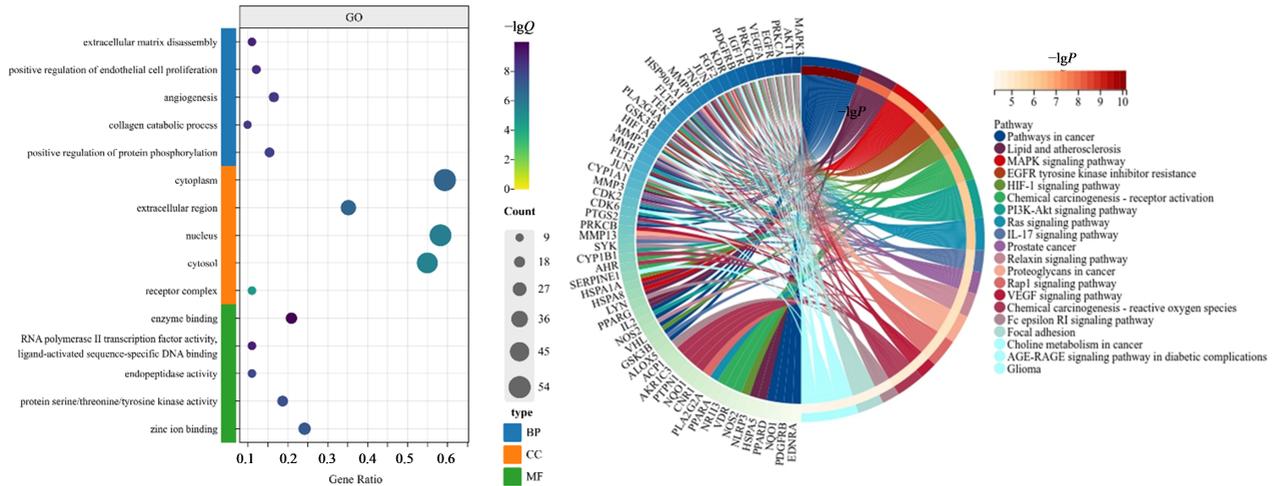


图 12 赤芍抗银屑病靶点 GO 分析、KEGG 分析

Fig. 12 GO analysis, KEGG analysis of anti-psoriasis targets of *Paeoniae Radix Rubra*

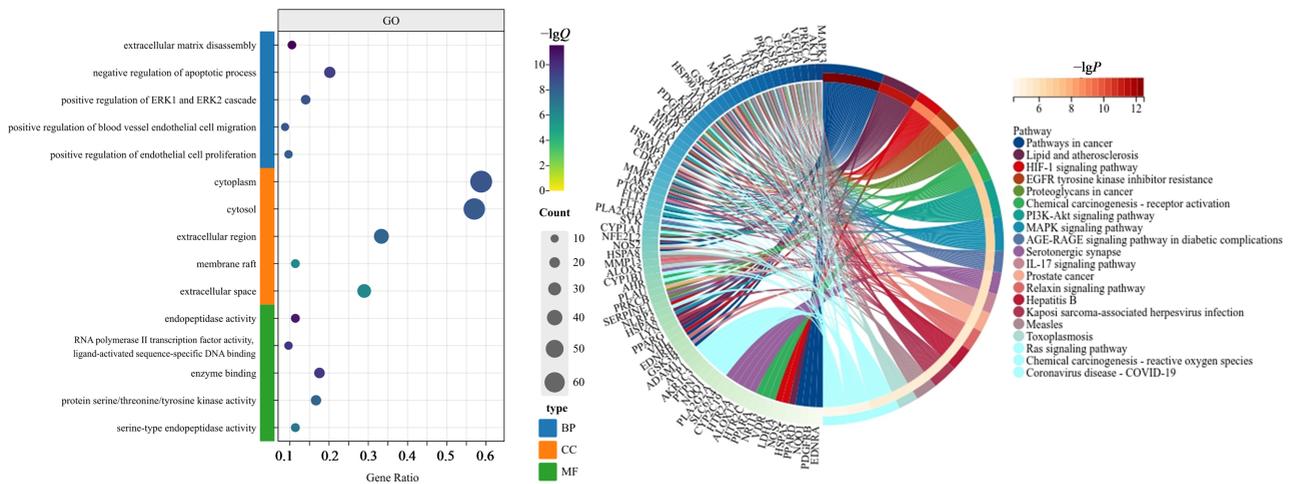


图 13 “生地黄-赤芍”抗银屑病靶点 GO 分析、KEGG 分析

Fig. 13 GO analysis, KEGG analysis of anti-psoriasis targets of "*Rehmanniae Radix-Paeoniae Radix Rubra*"

病的应用较为广泛,多具有抗炎、杀菌的药理作用<sup>[22]</sup>。并且清热解毒类中药对免疫功能也有一定调节作用,不仅能够调节免疫失衡,影响免疫细胞和炎症因子,还能改善免疫微环境<sup>[23-24]</sup>。有研究证实生地黄中活性成分梓醇能明显降低有丝分裂指数,可能对银屑病的表皮异常增生具有防治作用,也对磷酸组织胺引起的豚鼠皮肤瘙痒有明显的抑制作用<sup>[25]</sup>;王会娟等<sup>[26]</sup>研究发现,木犀草素具有良好的消炎作用,可通过降低 IL-1 $\beta$ 、IL-6、COX-2 等炎症因子表达的方式有效抑制银屑病鳞屑产生及皮肤红肿;芹菜素可减轻 IL-6 及 IL-22 诱导的 HaCaT 细胞的 STAT3 通路的激活及异常增殖和分化<sup>[27]</sup>;芍药苷作为赤芍的主要活性成分,具有良好的抗炎作用,在体外实验中可明显降低 IL-1 $\beta$  的表达,抑制脂多糖诱导的 p65 NF- $\kappa$ B 信号级联反应,减少 ROS 的

过度积累,维持 HaCaT 细胞线粒体膜电位在正常水平,进而发挥抗银屑病活性的作用<sup>[28]</sup>。因此,与单独使用治疗范围有限相比,生地黄、赤芍组合对银屑病的治疗可能通过更多的有效成分,作用于更多靶点,进而更全面的调控相关信号通路以达到增效作用。

本研究通过数据挖掘探讨了清热解毒类方治疗银屑病的用药规律,得出了核心药物组合“生地黄-赤芍”,并通过网络药理学技术初步探讨了“生地黄-赤芍”分用及合用增效治疗银屑病的作用机制,为指导临床采用清热解毒法治疗银屑病提供依据,并为研究相关创新药物提供数据参考。中药治疗银屑病尚有极大的研究开发潜力,值得更深入,更全面的研究与探索。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Griffiths C E M, Christophers E, Barker J N W N, et al. A classification of psoriasis vulgaris according to phenotype [J]. *Br J Dermatol*, 2007, 156(2): 258-262.
- [2] Griffiths C E M, Armstrong A W, Gudjonsson J E, et al. Psoriasis [J]. *Lancet*, 2021, 397(10281): 1301-1315.
- [3] 魏政, 苏慧琳, 王秋红, 等. 银屑病免疫异常的分子机制 [J]. *广东药科大学学报*, 2020, 36(1): 145-150.  
Wei Z, Su H L, Wang Q H, et al. Molecular mechanism of immune abnormalities in psoriasis [J]. *J Guangdong Pharm Univ*, 2020, 36(1): 145-150.
- [4] Jain A K, Jain S, Abourehab M A S, et al. An insight on topically applied formulations for management of various skin disorders [J]. *J Biomater Sci Polym Ed*, 2022, 33(18): 2406-2432.
- [5] Guo X W, Zhou D M, Sun L Y, et al. Traditional Chinese medicine for psoriasis vulgaris: A Protocol of a prospective, multicenter cohort study [J]. *Medicine*, 2020, 99(41): e21913.
- [6] Li T T, Gao S, Han W, et al. Potential effects and mechanisms of Chinese herbal medicine in the treatment of psoriasis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 294: 115275.
- [7] 王雪松. 雷公藤片治疗银屑病的临床观察及其机制研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2022.  
Wang X S. Clinical observation and mechanism study of *Tripterygium wilfordii* in the treatment of psoriasis [D]. Jinan: Shandong University of Traditional Chinese Medicine, 2022.
- [8] 徐琴莺, 李福伦, 毛翔, 等. 寻常型银屑病血热期的中医药研究进展 [J]. *上海医药*, 2021, 42(9): 18-20.  
Xu Q Y, Li F L, Mao X, et al. Research progress of traditional Chinese medicine in the blood-heat stage of psoriasis vulgaris [J]. *Shanghai Med Pharm J*, 2021, 42(9): 18-20.
- [9] 王晓瑾, 张建英, 张守亮, 等. 中医药防治银屑病的机制研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(21): 243-253.  
Wang X J, Zhang J Y, Zhang S L, et al. Mechanism of traditional Chinese medicine in the prevention and treatment of psoriasis: A review [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2022, 28(21): 243-253.
- [10] 张立娜, 张向宇, 韩彦琪, 等. 中成药治疗慢性乙型肝炎用药规律及核心药材网络药理学预测 [J]. *药物评价研究*, 2023, 46(9): 1872-1881.  
Zhang L N, Zhang X Y, Han Y Q, et al. Medication rule of Chinese patent medicine in treatment of chronic hepatitis B and network pharmacology mechanism analysis of core herbs [J]. *Drug Eval Res*, 2023, 46(9): 1872-1881.
- [11] 陈祥宇, 张晶涵, 赖嘉豪, 等. 基于数据挖掘的益气活血类方防治脑缺血再灌注损伤用药规律及其作用机制研究 [J]. *中草药*, 2023, 54(10): 3221-3236.  
Chen X Y, Zhang J H, Lai J H, et al. Medication rules and mechanisms of invigorating qi and activating blood prescriptions in prevention and treatment of cerebral ischemia reperfusion injury based on data mining [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2023, 54(10): 3221-3236.
- [12] 中国药典 [S]. 一部. 2020.  
*Pharmacopoeia of the People's Republic of China* [S]. Volume I. 2020.
- [13] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1999.  
Editorial Board of Chinese Materia Medica, State Administration of Traditional Chinese Medicine. *Chinese Materia Medica* [M] Shanghai: Shanghai Science and Technology Press, 1999.
- [14] 李小娟, 肖振卫. 基于网络药理学和分子对接探讨柴胡生地黄治疗特发性膜性肾病的作用机制 [J]. *中医临床研究*, 2022, 14(26): 1-5.  
Li X J, Xiao Z W. A study on the action mechanism of Chaihu and Sheng Dihuang on idiopathic membranous nephropathy based on network pharmacology and molecular docking technology [J]. *Clin J Chin Med*, 2022, 14(26): 1-5.
- [15] 崔微, 郑琇梅, 李虹霞, 等. 鲜地黄的化学成分研究 [J]. *中药材*, 2022, 45(10): 2369-2375.  
Cui W, Zheng X M, Li H X, et al. Chemical constituents of fresh *Rehmannia glutinosa* [J]. *J Chin Med Mater*, 2022, 45(10): 2369-2375.
- [16] 张姗, 刘红霞, 欧韵. 银屑病病因病机研究进展 [J]. *皮肤病与性病*, 2017, 39(1): 27-30.  
Zhang S, Liu H X, Ou Y. Research progress on etiology and pathogenesis of psoriasis [J]. *J Dermatol Venereol*, 2017, 39(1): 27-30.
- [17] 闫玉红, 卢传坚, 裯国维. 寻常型银屑病核心病机探讨 [J]. *辽宁中医杂志*, 2012, 39(6): 1013-1015.  
Yan Y H, Lu C J, Xuan G W. Investigation of the most fundamental TCM pathogenesis of psoriasis vulgaris [J]. *Liaoning J Tradit Chin Med*, 2012, 39(6): 1013-1015.
- [18] 孙艺榕, 安月鹏. 杨素清教授应用对药治疗银屑病的经验采撷 [J]. *环球中医药*, 2017, 10(6): 758-760.  
Sun Y R, An Y P. Professor Yang suqing's experience in treating psoriasis with traditional Chinese medicine [J]. *Glob Tradit Chin Med*, 2017, 10(6): 758-760.
- [19] 周玉媛, 周萌, 王起成, 等. 赤芍在银屑病各型血症中的临床应用及现代药理研究 [J]. *西部中医药*, 2022, 35(8): 150-153.  
Zhou Y Y, Zhou M, Wang Q C, et al. Clinical application

- of Chishao in psoriasis of different blood patterns and modern pharmacological research [J]. West J Tradit Chin Med, 2022, 35(8): 150-153.
- [20] 靳艳玲. 清热凉血方治疗寻常型银屑病(血热证)的疗效分析 [J]. 实用中西医结合临床, 2019, 19(10): 54-56.  
Jin Y L. Curative effect analysis of Qingre Liangxue recipe on psoriasis vulgaris (blood heat syndrome) [J]. Pract Clin J Integr Tradit Chin West Med, 2019, 19(10): 54-56.
- [21] 刘婧雯, 朱蕾. 银屑病发病机制及药物研究新进展 [J]. 药学学报, 2023, 58(10): 2942-2951.  
Liu J W, Zhu L. New advances in the pathogenesis and drug research of psoriasis [J]. Acta Pharm Sin, 2023, 58(10): 2942-2951.
- [22] 朱艳华, 郭欣, 阎雪莹. 清热药在治疗皮肤病方面的应用 [J]. 中国民族民间医药, 2012, 21(2): 39-40.  
Zhu Y H, Guo X, Yan X Y. The application of heat clearing drugs in the treatment of skin diseases [J]. Chin J Ethnomed Ethnopharmacy, 2012, 21(2): 39-40.
- [23] 董阿茹汗, 李竹庭, 段建华. 清热解类中药对免疫功能的影响研究进展 [J]. 山西中医, 2023, 39(4): 66-67, 70.  
Dong A R H, Li Z T, Duan J H. Research progress on the effect of heat-clearing and detoxicating traditional Chinese medicine on immune function [J]. Shanxi J Tradit Chin Med, 2023, 39(4): 66-67, 70.
- [24] 施春阳, 林彤, 王文清, 等. 清热解类中药金叶败毒颗粒研究概况 [J]. 中草药, 2020, 51(8): 2055-2064.  
Shi C Y, Lin T, Wang W Q, et al. Research summary of clearing heat and detoxification TCM Jinye Baidu Granules [J]. Chin Tradit Herb Drug, 2020, 51(8): 2055-2064.
- [25] 匡岩巍. 鲜地黄叶中梓醇的积累动态及其抗银屑病作用的研究 [D]. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2009.  
Kuang Y W. Study on the dynamic accumulation of catalpol in fresh leaves of *Rehmannia glutinosa* and its anti-psoriasis effect [D]. Beijing: Academy of Military Medical Sciences, 2009.
- [26] 王会娟, 吴盘红. 木犀草素对银屑病抑制作用的研究 [J]. 新中医, 2022, 54(7): 7-13.  
Wang H J, Wu P H. Study on the inhibitory effect of luteolin on psoriasis [J]. N Chin Med, 2022, 54(7): 7-13.
- [27] 马楚君, 阮彬家, 鲁人玮, 等. 芹菜素对咪喹莫特诱导的小鼠银屑病样皮损的影响及机制 [J]. 临床皮肤科杂志, 2023, 52(8): 455-461.  
Ma C J, Ruan B J, Lu R W, et al. Effect and mechanism of apigenin in treating IMQ-induced psoriasiform lesions: An analysis based on a flaky skin mouse model [J]. J Clin Dermatol, 2023, 52(8): 455-461.
- [28] 苗淼, 刘佳, 谈静, 等. 芍药苷抑制NF-κB通路减少银屑病HaCaT细胞炎症的作用研究 [J]. 中医药信息, 2023, 40(3): 47-51.  
Miao M, Liu J, Tan J, et al. Paeoniflorin inhibiting NF-κB pathway and reducing inflammation of HaCaT cells in treatment of psoriasis [J]. Inf Tradit Chin Med, 2023, 40(3): 47-51.

[责任编辑 刘东博]